

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1940

THÈSE

N°

560

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Claude-Louis ALBAHARY

Né le 3 septembre 1914, à Boyardville (Ile d'Oléron)
Interne des Hôpitaux de Paris

LA PATHOGÉNIE NERVEUSE DE L'HYPERTHYROÏDIE

Président : M. TAPIÉ, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1940

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1940

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Claude-Louis ALBAHARY

Né le 3 septembre 1914, à Boyardville (Ile d'Oléron)
Interne des Hôpitaux de Paris

LA PATHOGÉNIE NERVEUSE
DE L'HYPERTHYROÏDIE

Président : M. TAPIE, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{te}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1940

LE DOYEN... TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.
Physiologie	ROUVIÈRE.
Physique médicale	Léon BINET.
Chimie médicale	STROHL.
Bactériologie	POLONOVSKI.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	Robert DEBRÉ.
Pathologie et thérapeutique générales	BRUMPT.
Pathologie médicale	BAUDOUIN.
	PASTEUR-VALLÉRY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LÉVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	ABRAMI.
Clinique médicale	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	LAIGNEL-LAVASTINE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
	HAZARD.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE..... Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY..... Pathologie médicale.
 BERNARD Etienne. Pathologie médicale.
 BESANÇON (Justin). Hydrologie.
 BONNET..... Bactériologie.
 BOULANGER.. Chimie.
 BOULIN..... Pathologie médicale.
 BROUET..... Pathologie médicale.
 BULLIARD.... Histologie.
 CACHERA.... Pathologie médicale.
 CORDIER..... Anatomie.
 COSTE..... Pathologie médicale.
 COUVELAIRE (Roger). Urologie.
 DELARUE..... Anatomie pathologique.
 DELAY..... Pathologie médicale.
 DEGREZ (H.)... Physique.
 DESOILLE..... Médecine légale.
 DIGONNET.... Obstétrique.
 DOGNON..... Physique.
 FEVRE..... Pathologie chirurgicale.
 FUNCK-BRENTANO. Pathologie chirurgi-
 cale.
 GALLIARD.... Parasitologie.
 GARCIN..... Pathologie médicale.
 M^{me} GAUTHIER-VILLARS. [Anatomie pa-
 thologique.

MM.

DE GENNES... Pathologie médicale.
 GIROUD..... Histologie.
 HAGUENAU... Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.
 JOANNON..... Hygiène.
 LACOMME..... Obstétrique.
 LANTUÉJOUL. Obstétrique.
 LAVIER..... Parasitologie.
 LELONG..... Pathologie médicale.
 LEMAIRE..... Pathologie expérimentale.
 LENÈGRE..... Pathologie médicale.
 M^{me} J. LÉVY... Pharmacologie.
 MARCHAL.... Pathologie médicale.
 MÉNÉGAUX... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET... Pathologie médicale.
 MOUQUIN..... Pathologie médicale.
 PATEL..... Pathologie chirurgicale.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale
 RENARD..... Ophtalmologie.
 RICHET..... Physiologie.
 SÉNÈQUE..... Pathologie chirurgicale.
 SICARD..... Pathologie chirurgicale.
 SOULIE..... Pathologie médicale.
 SUREAU..... Obstétrique.
 TURPIN..... Pathologie médicale.
 WILMOTH.... Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET..... Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUÉNIOT..... Obstétrique.
 HEITZ-BOYER... Pathologie chirurgicale.
 HUGUENIN..... Anatomie patholog que.

MM.

LARDENNOIS... Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER..... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 PIÉDELIÈVRE.. Médecine légale.
 VAUDESCAL..... Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE...	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
BRULÉ		BROCQ	
CATHALA		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER...	
CHEVALLIER...		de GAUDART	
DONZELOT		d'ALLAINES	
DUVOIR		LEVEUF	
GASTINEL		MOULONGUET	
LAROCHE (G.) ...		MOURE	
LIAN		QUENU	
MOREAU		FEY	
SÉZARY			

MM.

ECALLE.....	} Clinique obstétricale.
METZGER.....	
PORTES.....	
VIGNES.....	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

LE DOCTEUR J.-M. ALBAHARY

MEIS ET AMICIS

A MONSIEUR LE DOCTEUR AZERAD

Médecin des Hôpitaux

Qui m'a suggéré ce sujet de thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TAPIE

*Qui m'a fait l'honneur de présider cette
thèse.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Stage :

- 1933-1934. MONSIEUR LE PROFESSEUR ACHARD
MONSIEUR LE PROFESSEUR CUNÉO
1934-1935. MONSIEUR LE PROFESSEUR GOSSET
MONSIEUR LE DOCTEUR HALBRON

Externat :

- 1935-1936. MONSIEUR LE PROFESSEUR LARDENNOIS
(*in memoriam*)
1936-1937. MESSIEURS LES DOCTEURS M.-P. WEILL
ET A. TZANCK

A MES CONFÉRENCIERS D'EXTERNAT
ET D'INTERNAT

A MES COLLÈGUES D'INTERNAT

LA PATHOGÉNIE NERVEUSE DE L'HYPERTHYROÏDIE

AVANT-PROPOS

Cette thèse entreprise dans des circonstances déjà difficiles, s'est vue hâtivement achevée au milieu d'événements beaucoup plus graves encore. Certains chapitres ont dû être nécessairement amputés ; quelques schémas anatomiques et un bon nombre d'observations cliniques inédites devaient primitivement figurer dans cette étude. Nous nous excusons donc de soumettre un travail en quelque sorte incomplet, tel que nous avons été dans la nécessité de le présenter en premier lieu à la Faculté de Médecine de Toulouse, sans avoir voulu le modifier par la suite.

CHAPITRE I

HISTORIQUE

Tout contrat d'achat et de vente d'esclave était systématiquement annulé chez les Romains, raconte Crotti, en cas d'exophtalmie. Ils avaient remarqué, en effet, une sorte de corrélation entre ce symptôme et une certaine inaptitude physique du sujet en cause.

Phase clinique. — C'est vraisemblablement Parry qui réunit les premières observations assez caractéristiques du goitre exophtalmique pour en créer une nouvelle entité morbide.

Ces quelques observations ne furent publiées qu'après sa mort, par les soins de son fils, mais demeurèrent dans l'ombre,

Par la suite, un second médecin anglais, Graves, en donna les premières descriptions cliniques à l'hôpital de Dublin : et presque simultanément, von Basedow, en Allemagne, publiait son important mémoire, tandis que les leçons de Graves ne devaient être éditées que trois ans plus tard, en 1843.

Ulérieurement, lorsqu'on commença à prendre

en considération cette nouvelle maladie, on chercha dans une littérature plus ancienne la source de sa première ébauche. Stokes voulut attribuer à Flajani, en Italie, Galezowski à Demours en France, voir au chirurgien Saint-Yves ou à Testa, un mérite qui revient incontestablement aux trois médecins précédents : Parry, Graves, Basedow. Les autres auteurs en réalité ont pu être frappés par cette exophtalmie spéciale, mais ne l'ont décrite qu'en temps qu'ophtalmologistes, sans établir de lien avec les autres signes qu'ils ont pu observer simultanément, mais par hasard.

Exophtalmie, goitre, tachycardie, tels étaient les signes les plus apparents donc les premiers isolés au milieu d'un cortège clinique assez disparate pour expliquer les hypothèses d'alors. Graves, puis Stokes y voyaient une affection essentiellement cardiaque, tandis que Basedow en faisait un trouble circulatoire général, une dyscrasie sanguine d'origine scrofuleuse, puis une anémie voisine de l'anémie chlorotique.

Il est curieux de constater que la tuméfaction thyroïdienne, un des signes cardinaux des auteurs, ne les amena pourtant pas à établir d'analogie avec le goitre proprement dit, affection très anciennement connue, puisque déjà Celsus Pline l'Ancien en faisait mention, et qu'au Moyen-Age Arnaldus Villanovus vantait même les résultats de sa thérapeutique aux éponges brûlées, thérapeutique que Coindet précisa en 1812 après la découverte de l'iode dans les algues marines par Courtois.

A cette époque d'ailleurs, pour être décrite depuis fort longtemps, la glande thyroïde n'en était pas moins une inconnue ou plutôt une méconnue. Un organe cosmétique pour Warton qui donne au cou un arrondi fin et délicat ; pour d'autres un support au larynx, un protecteur contre le froid ; pour Boerhaave un coussinet dont la pression modifie le timbre de la voix ; pour des anatomistes comme Morgagni, Santorini, Winslow, Lalouette, il s'agit d'une glande qui lubrifie les cordes vocales. Lorsqu'on fit jouer à la thyroïde un rôle dans la régulation artérielle en tant que réservoir intercalé entre les systèmes cervicaux et carotido-sous-clavier, Piorry vit dans la maladie de Basdow, principalement une maladie de stase sanguine par compression des vaisseaux du cou et Kœben en 1855, à la suite des données expérimentales de C. Bernard, sur le sympathique, mit le premier en cause la compression du sympathique cervical par le goitre.

Les choses en étaient là quand parurent en France les premières observations de Charcot qui devait préciser son point de vue les années suivantes dans ses leçons du mardi, et faire du goitre exophtalmique une névrose. Telle fut aussi l'opinion de Trousseau qu'il exprima clairement, dans son rapport à l'Académie de Médecine ; tels furent également en Allemagne les points de vue de : Gerhardt, Buscheren, Wickfield et Sattler.

Phase physiologique. — C'est à la même époque que

la maladie devait, d'un plan strictement clinique, évoluer sur un tout autre plan, mais combien plus confus. En effet la physiologie de la thyroïde se révélait par étapes et suscitait autant d'hypothèses que d'incertitudes. Astley Cooper, Bardeleben, Lacauchie de Strasbourg, mais surtout Schiff de 1856 à 1858 et vraisemblablement inspiré par les théories nouvelles et fondamentales de C. Bernard sur la notion de glandes à sécrétion interne, tentèrent de mettre en évidence la véritable valeur de la thyroïde ; expériences multiples chez le chat, le chien, le rat, le cobaye ; expériences de Hegard et Simon, expériences de Gley ; résultats intéressants certes, mais contradictoires et controversés. Bref en 1862, Milne-Edwards pouvait encore, dans ses leçons sur la physiologie et l'anatomie comparée de l'homme et des animaux, conclure que l'extirpation de la glande n'amène que des troubles de peu d'importance.

Telle était pourtant l'origine d'une seconde phase de la maladie de Basedow, phase expérimentale et physiologique. Dans les années suivantes des interventions de plus en plus larges sur les goîtres, interventions sans méfiance, entraînèrent les accidents les plus divers que Reverdin et Kocher décrivirent longuement à Genève et qui engagèrent Schiff à reprendre vers 1884 ses premières expérimentations ; il aboutit cette fois-ci à des conclusions appréciables. Wagner, Colzi, Horsley les confirmèrent, mais c'est principalement Grey qui consacra sa victoire. Ultérieurement l'individualisation d'ordre anatomique des

parathyroïdes par le savant suédois Sandström puis par Nicolas et Prenant ; d'ordre fonctionnel ensuite, par Gley, Moussu, Vassale et Générali, vers 1894, apporta une lumière décisive à la question. C'est vers la même époque que Brown-Séquard reprenait la théorie de C. Bernard, la précisait, la généralisait et en prouvait toute la portée.

Lors de ces premiers errements de la physiologie thyroïdienne, les conceptions nerveuses conserva la vedette. A coté de la théorie névrosique que nous avons cité, d'autres auteurs avec Sée, puis Filehne et Durdufi, Walburton Bienfait puis Tedeshi, optent pour une origine bulbaire, ou bulbo-protubérantielle (Vulpian et Ballet) ; d'autres chercheurs voient plutôt dans une excitation du sympathique cervical l'origine de la maladie et notamment Aran, Reinhardt, Abadie, Koeben, Poncet, Jaboulay, Jonnesco. En 1883 enfin, P. Marie ajoute un quatrième signe fondamental ; le tremblement, et décrit des formes frustes. Mais ce n'est que trois ans plus tard à l'époque des conclusions de Schiff que la maladie de Basedow subit une orientation nouvelle avec Gauthier de Charolles, Moebius et Joeffroy. C'est à cette époque qu'elle entre dans sa phase véritablement physiologique vérifiant les idées que Léon Poincaré émettait déjà en 1869 sur l'élaboration par la glande d'éléments chimiques normalement indispensables.

La mise en évidence de la sécrétion glandulaire, la découverte de l'iode thyroïdien en 1895 par Baumann et les multiples travaux ultérieurs ne pouvaient

qu'accentuer cette nouvelle tendance ; mais ici commence aussi une phase de différenciation excessive que P. Marie avait amorcée quelques années auparavant. En 1897, il différencie en outre les goitres Basedowiens et les goitres Basedowifiés ; Poncet, Leriche, Lecène, parlent des goitres Basedowifiants ; Bérard décrit des formes primitives et secondaires ; Revilliod, Kocher distinguent des cœurs goitreux, des thyroïdo-toxicoses cardiaques et Sainton avec Stern isolent le Basedowisme proprement dite des formes Basedowoïdes. On devait par la suite y rattacher aussi nombre de tachycardies émotives : les « cœurs irritables » des Anglais ; les « cœurs de guerre » des auteurs français.

Quant à la nature proprement dite du trouble thyroïdien en jeu, elle fut l'objet alors de controverses qui durent encore ou presque ; à savoir s'il s'agit d'une dysthyroïdie (Gauthier), d'une sécrétion toxique (Blum et Notkine) ou d'une hypersécrétion simple (Moebius) ; ce que Mayo définissait par la suite hyperthyroïdie. Aux alentours de 1900 la plus grande confusion régnait dans les esprits tant au sujet de la délimitation même du cadre de la maladie que de sa genèse et Déjérine dans sa thèse d'agrégation, malgré les penchants de la nouvelle école, Dieulafoy en 1898, dans son manuel de pathologie interne, soutenaient encore la théorie de la névrose sur un terrain prédisposé.

Phase biologique. — C'est à cette époque que Fr. Muller, puis M. Lévi appliquèrent à la médecine et

plus spécialement à la glande thyroïde les études sur la chaleur animale de Lavoisier, Dulong et Despretz, Regnault et Riset de Pettenkoffer, de Rubner ; en Amérique, Atwater et Benedict au Laboratoire Carnegie de Boston, puis Carpenter et Du Bois pratiquaient leurs premiers travaux sur le métabolisme de base, sur les phénomènes d'oxydation cellulaire et le potentiel calorifique ; de même en France, Chauveau, Tissot, Lalaunié, Lefèvre et bien d'autres. Ainsi apparaissait une troisième phase de la maladie de Basedow comme à la pathologie thyroïdienne voir à la pathologie générale une ère biologique ; le rôle des glandes endocrines dans l'organisme paraissait prépondérant et certains sous l'impulsion de Régis puis de Debove y recherchèrent même la cause de maladies nerveuses. Ce nouvel élément du tableau de l'hyperthyroïdie qu'est l'élévation du M. B. permit de regrouper les formes multiples décrites ; la découverte progressive du produit de la sécrétion thyroïdienne sa caractérisation d'hormone (après les travaux de Starling) et les résultats qui suivirent les études de Kendall, puis de Barger et d'Harington semblèrent devoir confirmer une fois pour toutes la théorie thyroïdienne.

Mais la découverte des inter-réactions glandulaires, certains résultats équivoques, tant expérimentaux que thérapeutiques, la classification excessive de Plummer en 1912 qui sépare le goitre Basedowifié de l'adénome toxique et de l'hyperthyroïdie primitive, les descriptions de Léopold Lévi qui met en doute la

véritable valeur du M. B. et qui rompt toutes les barrières entre l'hyper et l'hypothyroïdie fit régner une fois de plus une grande confusion.

Phase endocrinienne. — Le Congrès de Liège de 1930 marque ainsi une importante date dans l'histoire de la maladie : c'est l'énoncé de la claire conception de l'école française ; l'exposé d'Azerad, résumé synthétique de l'opinion professé par Labbé, lui-même, et G. Dreyfus, met fin aux descriptions diffuantes antérieures, aux 26 formes que Bram avait pu relever. Ainsi se trouve limité à nouveau le cadre de la maladie de Basedow, l'élévation du M. B. reprenant toute sa valeur ; le système nerveux végétatif est remis en cause mais dans une certaine mesure seulement, comme à regret, par nécessité, ne serait-ce que pour expliquer certains syndromes relevant d'une thérapeutique un peu différente et ce que G. Dreyfus dénomme le premier : le para-Basedow, pour le rejeter systématiquement du cadre de l'hyperthyroïdie en tant que simple altération végétative ; théorie un peu tranchante, certes, mais combien nécessaire.

En réalité le mécanisme de la maladie n'était pas encore élucidé ; il subsistait encore bien des doutes, bien des incertitudes, bien des obscurités ; aussi certains auteurs pouvaient-ils encore soutenir d'autres théories glandulaires de l'hyperthyroïdie à la lumière d'arguments divers.

Certains étaient partisan d'une théorie pancréatique basée sur l'inhibition réciproque de la thyroïde et du

pancréas reconnue dès 1908 par Eppinger, Falta, Rüdinger.

D'autres à la suite de Gierke, de Capelle, de Matti, et surtout après les résultats expérimentaux de Hardt et Bircher, se déclarèrent pour une théorie thymique. Owen, Sauerbruch, Haberer, Gauthier ont vanté la thyrmectomie que Bérard juge dangereuse et inutile.

Les auteurs furent toujours frappés de la prédominance de l'hyperthyroïdie dans le sexe féminin (12 femmes pour 1 homme) et de la part importante des diverses phases de la vie génitale et de sa pathologie (Trousseau, Souques, puis Apert, Sanderson, Jayle, Blum) de la ménopause artificielle (Schmitt, Sainton, Delestre). Certains se basent en outre sur de bons résultats opératoires (Sanderson, Perrin, Parisot, Sainton).

La théorie surrénale de l'hyperthyroïdie a été particulièrement soutenu par Crile en Amérique qui imagine une interdépendance étroite entre la thyroïde, les surrénales et le système nerveux où d'ailleurs l'excitation sympathique consécutive à l'hyperadrénalinémie intervient pour une large part. Il se base, lui aussi, sur d'heureux résultats obtenus par surrénalectomie et par irradiations (Zimmern, Cottenot).

Mais la théorie hypophysaire est certainement la plus intéressante, véritable transition entre les hypothèses humorales et nerveuses telles que nous les envisagerons ultérieurement.

A la suite d'observations partielles cliniques ou expérimentales de Rogowitsch, Comte, Dastre, Gley,

Salmon, des recherches histologiques de Benda, Bini, Kraus, Pettavel, elle date véritablement de l'isolement de l'hormone hypophysaire thyroïdienne, la thyroïdostimuline (Loeb, Basset, Aron, Houssay).

Elle a été particulièrement soutenue par l'Ecole de Nancy avec Drouet, Florentin, Mlle Gonand qui ont essentiellement basé leur conception sur les données suivantes :

- des hyperthyroïdies expérimentales par injection d'hormone thyroïdienne ;
- le rôle de l'ant.-hypophyse dans le métabolisme de l'iode ;
- le rétrécissement bitemporal du champ visuel avec œdème papillaire retrouvé par Drouet chez les basedowiens ;
- la présence de l'hormone hypophysaire dans les urines (test. d'Aron) des malades, puis de l'hormone mélanophorotrope ;
- les résultats parfois favorables de la radiothérapie hypophysaire (Zimmern, Borak, Merklen, Aron, Drouet, Etienne),

Sans vouloir reprendre ici tous les éléments précités on admet à l'heure actuelle qu'aucun argument définitif ne vient faire la preuve de cette théorie, et que notamment la thyroïdostimuline n'a jamais pu être isolée de l'hormone gonadotrope, n'a jamais pu être dosée (Antognetti et Geriola) au point que sa spécificité a pu être contestée par Schokaert, par Goormastigh et Handowsky.

Néanmoins nous sommes loin de nier le rôle, le rôle même fondamental de l'hypophyse dans la genèse de l'hyperthyroïdie mais seulement à titre d'étape comme nous le verrons au prochain chapitre.

PHASE NEUROLOGIQUE. — C'est ainsi que l'étude anatomique et physiologique des connexions nerveuses du cerveau moyen et des glandes endocrines, les travaux de Roussy et Mosinger, de Laruelle, de Collin, les expérimentations de Falta, Breitner, Risak, les recherches de Dantrebande, de Mahaux, de Danieopolu, les données biologiques de Schittenhelm et Eisler, d'Abelin, de Brouha, Sainton et Simonnet sont à la base de notre conception.

Les nombreuses découvertes actuelles sur le grand rôle du système neuro-végétatif dans toute la pathologie viennent préciser ce que les classiques ont pu entrevoir et c'est à leur lumière que nous croyons que doivent évoluer nos idées sur la pathogénie de l'hyperthyroïdie.

CHAPITRE II

GÉNÉRALITÉS

Quelles que soient les hypothèses soutenues, et l'opinion que nous croyons devoir adopter, deux notions doivent être d'emblée définies, à l'origine de ce travail. Pour la première, les auteurs sont unanimes il s'agit de *l'unité de l'hyperthyroïdie*. La seconde sera son *cadre*.

* * *

Les anciennes opinions de Gauthier de Charolles de Duhamel, puis de Marie, de Bérard, Alamartine, Lenormant, la classification de Plummer reprise par Boothbey sont pratiquement abandonnées.

La conception uniciste de Moebius a été particulièrement reprise et brillamment confirmée à la suite d'Achard, Holst, Rienhoff, par l'Ecole Française au Congrès de Liège, par Dautrebande, puis par Danielopolu, par Pende enfin en 1933 au 2^e congrès du goitre à Berne.

Nous croyons utile de rappeler brièvement les éléments principaux de cette unification.

Du point de vue histologique, qu'elles soient diffuses ou localisées, les lésions sont les mêmes. Il n'est pas que le noyau encapsulé dans l'ancien adénome, il faut compter en outre avec les lésions réactionnelles diffuses de la glande. Aussi bien dans l'hyperthyroïdie cryptogénétique que dans le goitre qui se basedowifie, les aspects d'hyperplasie peuvent demeurer localisés à certaines zones du parenchyme (*struma basedowificata* des Allemands). Danielopolu estime en outre que toute stimulation se traduit par une hyperplasie primitive sans aucun caractère spécifique, qui secondairement, suivant d'autres facteurs qui confèrent à la thyroïde une capacité réactionnelle donnée, évolue vers le goitre colloïde ou l'hyperthyroïdie ou l'hypothyroïdie. Si la capacité réactionnelle est forte, la prolifération épithéliale est marquée, la vésiculation minime ; si elle est moindre, c'est la vésiculation qui domine. Tous les stades de transition peuvent être observés.

Tels sont les résultats déjà reconnus par Roussy et Clunet, Huguenin, Holst, Bérard et Dunet, et plus récemment confirmés par Goormaghtigh et Thomas, Wahlberg, Basténié, Feyel et Varangot.

Du point de vue clinique, les caractères sont aussi variables d'un cas à l'autre de la forme primitive que de l'adénome toxique de Plummer ; ils dépendent en réalité de l'état antérieur de l'organisme, de l'état général et local de son système végétatif (Danielopolu).

L'âge des malades est sensiblement le même ; la

prédominance chez la femme s'observe au même rythme ; les formes atténuées ne sont pas le propre du goitre basedowifié (De Quervain), un meilleur pronostic non plus. Que d'aspects cliniques frustes d'hypothyroïdie primitive ne sont pas d'emblée reconnus, que de formes en apparence telles dissimulent à l'investigation un adénome discret ou plongeant du parenchyme glandulaire.

Il est d'ailleurs vain de rechercher des dissemblances de détail, une exophtalmie plus ou moins apparente, un tremblement inconstant, des troubles nerveux plus ou moins caractérisés quand l'évolution dépend d'une même sanction thérapeutique.

Plummer estimait le traitement iodé efficace chez le basedowien pur, défavorable dans l'adénome toxique.

Depuis les observations de Labbé, Graham, Elliot, Florence, Berard et Peycelon, Dautrebande, il est admis que l'I est également favorable dans les deux cas. Ce résultat qui peut sembler paradoxal au premier abord, a été histologiquement confirmé :

— dans la forme primitive, l'I en se fixant dans la glande permet la vésiculation, donc la mise en réserve colloïdale au lieu d'une excrétion directe,

— dans le goitre basedowifié, l'apport iodé ralentit aussi l'hyperfonction, c'est-à-dire ici la vésiculation excessive, donc la mise en réserve inutile et dangereuse d'une sécrétion susceptible de se libérer à tout moment de la basedowification. Tout traitement iodé

qui n'agit pas directement sur l'hyperplasie, qu'elle soit à un stade moyen ou plus avancé, est aussi dangereux et à rejeter : voilà pourquoi il est important de débiter par de petites doses pour s'assurer de la réaction : vésiculation dans un cas, retour progressif à la normale dans l'autre.

Ainsi, nous pouvons conclure comme G. Dreyfus dans sa thèse, comme Bérard et Peycelon dans leur rapport que l'*hyperthyroïdie est un* et que l'adénome toxique ni théoriquement ni pratiquement ne mérite d'être individualisé.



Ainsi posée l'unité de l'hyperthyroïdie, il nous semble utile en second lieu de préciser le tableau pathologique que nous avons en vue, autrement dit, d'établir s'il existe ou non un syndrome analogue relevant d'une origine différente qui puisse donner le change. C'est poser en somme le problème du « Para-Basedow » de l'Ecole Française, de ce trouble végétatif isolé tel qu'elle l'a défini. Comme L. Lévi, comme Bauer et d'autres auteurs, mais pour des raisons en partie différentes, nous estimons que le para-basedow n'existe pas.

Bénédict disait déjà que le chiffre obtenu est chez le basedowien « plein de danger ». Janney et Henderson, Hamilton et Laqueur, Du Bois, Crile, Means, Eppinger, Bram... ont conservé la même opinion.

Nous ne voulons pas montrer qu'il existe de multiples facteurs susceptibles d'élever le M. B. en dehors

de l'hyperthyroïdie, ce qui ne peut servir à nous justifier, mais qu'on a pu citer des maladies de Basedow indubitables présentant un M. B. normal ou presque (Boenheim, Bram) exactement dans les mêmes conditions que peut réaliser un simple trouble végétatif (Cordier et Enselme). Mais il y a plus : Abelin, Abderhalden et Wertheimer estiment que la mesure au M. B. doit être considérée comme une épreuve végétative, pour avoir supprimé toute élévation du M. B. chez un animal basedowifié par anesthésie des fibres sympathiques à l'ergotamine. Sans adopter ce genre de vue, nous rappellerons que le mécanisme d'action de la thyroxine sur les oxydo-réductions cellulaires est encore obscure, que les conducteurs végétatifs sont parfaitement capables de modifier à leurs terminaisons (transmission chimique de l'influx nerveux), à la jonction myoneurale (Elliot, Dale, R. Collin), l'équilibre ionique et la perméabilité de la membrane cellulaire du fait de leur stimulation ; modifications suffisantes pour activer les combustions. Rappelons en dernier lieu que l'élévation du M. B. est conditionnée aussi pour une part importante par l'augmentation du débit cardiaque (certain parallélisme du M. B. et du pouls, Sturgis, Tompkins) et l'on sait le rôle du système végétatif à cet effet.

Un des éléments du para-basedow, écrit Labbé, c'est l'intégrité de la thyroïde. Aucune vérification autopsique n'est venue corroborer avec cette affirmation, et les auteurs américains entre autres ont montré que la simple excitation sympathique de la glande suffit à

créer l'hyperplasie, hyperplasie non spécifique, nous le répétons encore, pouvant être produite par les stimulations les plus variées (Crotti).

Enfin, du point de vue thérapeutique, si la thyroïdectomie subtotale a d'heureux effets dans l'angine de poitrine (Lian, Welti.), pourquoi n'en serait-il pas de même dans un syndrome qu'on en a rapproché ?

Mais si, dans l'ensemble, on observe des résultats imparfaits, partiels, des récives, *c'est que la cause du Basedow et du para-basedow est en un point qui les domine tous les deux*. Nous nous efforcerons de montrer que la modification glandulaire thyroïdienne ne se suffit pas à elle-même, et n'est pas simultanément sa cause et son effet ; l'élément supérieur, végétatif est si important qu'il conditionne une atteinte qui pourra l'influencer secondairement ; en définitive, *la modification glandulaire est un élément parmi d'autres dans un tableau beaucoup plus vaste, capable néanmoins dans certains cas de donner lieu à des symptômes plus directement en rapport*.

L'hyperthyroïdie proprement dite apparaît donc comme un processus histologique auquel s'associe un ensemble de troubles particulièrement polymorphes qu'on a, jusqu'à présent l'habitude de rattacher à une modification quantitative ou qualitative de la sécrétion glandulaire, réserve faite d'un état nerveux spécial concomitant sur un terrain généralement prédisposé.



Gilbert-Dreyfus écrit quelque part : « Pour réaliser le goitre axophtalmique, la participation thyroïdienne est à la fois nécessaire et suffisante », ce n'est plus une participation ; c'est au moins une prépondérance. Nous ne le croyons pas.

Sans disconvenir des arguments sérieux de l'hyperthyroïdie, nous estimons, comme nous l'avons déjà dit, *qu'elle ne se suffit pas à elle-même*, qu'elle n'est pas pure. Un sujet sain, par administration régulière d'hormone en quantité analogue à la trop grande quantité qui semble créer la maladie en passant dans la circulation, ne devient pas un basedowien. La grande activité sécrétoire de la glande basedowienne n'est plus physiologique. Pourquoi admettre alors que le produit d'une hypersécrétion anormale, soit lui physiologique. L'iode thyroïdien n'est pas augmenté, tandis que l'excrétion s'accroît : la thyroxine ainsi déversée dans le torrent circulatoire peut-elle conserver ses 65 % d'I physiologique ?

Normalement, l'hormone thyroïdienne est délivrée suivant les besoins aux dépens de la colloïde vésiculaire qui la tient en réserve associée à la diiodotyrosine prohormone probable suivant un certain rapport, (1 à 3, Abelin), sous forme de thyroglobuline. L'excrétion directe à partir des cellules épithéliales ne modifie-t-elle pas les caractères habituels de l'hormone ? La labilité et la chromophobie de la colloïde qui du gel habituel devient un sol, ne traduisent-elles

pas une souffrance ? (Kottman). Dans le cancer thyroïdien, la structure glandulaire est profondément remaniée. Carrel, Billard, Speese, Brown, Poncet, Bérard, Dunet y ont observé de vrais syndromes de Basedow : comment admettre que l'hypersécrétion en cause fût une hypersécrétion normale ! Il peut se faire aussi que la thyroxine ne soit pas en réalité la seule hormone thyroïdienne et que la thyroglobuline ne contienne pas que la thyroxine et la diiodotyrosine (Mac Carrisson-Kendall). Toutes proportions gardées, les pouvoirs de la thyroxine diffèrent de ceux des extraits (expérience de Kendall sur les muscles lisses — de Cameron sur les jeunes rats — de Reid Hunt)... Abelin prétend avoir isolé par hydrolyse une peptone iodée active, différente de la diiodo et antagoniste de la thyroxine. Harrington conclut de ses recherches que la substance en cause semble être plus complexe que la thyroxine.

Mais qu'il s'agisse d'une hypersécrétion adultérée ou non, qu'il s'agisse d'une autre hormone associée, la sécrétion en question est constamment en rapport avec des modifications histologiques : la prépondérance de l'épithélium excréteur cylindrique et de l'épithélium sécréteur rapide aux dépens de l'épithélium cubique bas normal presque complètement disparu (Goormaghtigh et Thomas), ainsi que la colloïde et la vésiculation, l'activité du chondriome et de l'appareil de Golgi. Or, ces modifications ne semblent plus absolument spécifiques : H. Zondek, de Quervain, Grégor dans leurs constatations d'autopsie, Farraut,

Womack, Cole, Heideman, Ellet, Margolin, Okkels chez divers animaux, estiment que l'hyperplasie glandulaire constitue en quelque sorte, la réaction aux sollicitations les plus diverses : extrait thyroïdien, toxine microbienne, substance chimique (méthylcyanide Marine et Rosen) ; Crotti finalement rapproche l'hyperthyroïdie d'une thyroïdite chronique toxique, ce qui justifie, dit-il, les adhérences opératoires, l'adénopathie de voisinage, le fréquent fébricule, l'infiltrat leucocytaire. Sans aller jusque-là, nous croyons pouvoir conclure que l'hyperthyroïdie ne nous paraît pas suffisante à créer le Basedow.

Certains auteurs supposent même qu'elle n'est pas nécessaire. Roch envisage la possibilité de syndromes basedowiens d'origine encéphalique, sans participation thyroïdienne. Nous croyons personnellement, comme nous allons tenter de le démontrer dans un chapitre ultérieur, que l'hormone thyroïdienne est un facteur nécessaire au niveau des centres responsables. *Du fait des étroites corrélations neuro-endocriniennes, un cercle vicieux se forme, et la dystrophie thyroïdienne va pouvoir créer des troubles concomitants, d'autant plus aisément qu'elle aura pu être fragilisée antérieurement par une atteinte quelconque.*

Ainsi la simple thèse hyperthyroïdienne demeure incomplète. Elle ne suffit pas à expliquer l'exophtalmie ainsi que Justin-Besançon, Soulié, Mme Schiff-Whertheimer l'ont souligné ; elle suffit encore moins à expliquer l'importante participation psychique, les formes instables, les crises, les récives post-opéra-

toires et les séquelles rebelles malgré un retour du M. B. à la normale (Labbé, Besançon, Villaret).

Voilà pourquoi nous estimons que l'hyperthyroïdie n'est qu'une étape et le goitre exophtalmique un syndrome d'autant mieux apparent que la glande est plus accessible, mais dont il faut rechercher l'origine ailleurs, dans les centres même dont elle dépend si étroitement comme nous l'allons voir.

CHAPITRE III

LA THÉORIE NERVEUSE

I. — Introduction.

Les premières hypothèses d'une d'origine nerveuse de l'hyperthyroïdie mirent en cause le sympathique cervical à la suite des expériences de Cl. Bernard et de Bini. La première pensée de Trousseau fut en faveur d'une paralysie locale. Aron, lorsque Dastre et Morat eurent mis en évidence la présence de fibres vasodilatatrices à côté des fibres vaso-constrictives, parla alors d'une excitation. Certains auteurs comme Virchow, Recklinghausen, Biermer, Vulpian décrivirent des lésions anatomiques, mais la majorité est obligé de reconnaître avec Rouvier, Rabejac et Déjerine, qu'elles sont si banales et si inconstantes qu'elles ne peuvent permettre de fonder une théorie. D'ailleurs, les expérimentateurs reconnaissent de leur côté les maigres résultats de leurs tentatives de reproduction du syndrome clinique chez l'animal : et notamment l'exophtalmie obtenue se trouve constamment accompagnée de myosis ou de mydriase alors que l'un et l'autre demeurent exceptionnels dans la maladie de

Basedow. Si Motts, Kay, Morat, Brian ont pu par excitation unilatérale du S. cervical provoquer une hypertrophie thyroïdienne homologue, il ne s'agissait pas, là non plus, d'un véritable syndrome d'hyperthyroïdie.

Laignel-Lavastine, Cléret, ont pu trouver à l'autopsie de certains malades des ganglions, de la pachypleurite comprimant le S. cervical et leur attribuer les troubles observés. Mais ils ont trouvé aussi des lésions analogues du S. et du vague sans phénomène concomittant d'irritation sympathique. Si donc ces lésions peuvent demeurer latentes, elles ne suffisent pas à créer à elles seules l'hyperthyroïdie.

Rapidement, le cadre de la théorie s'élargit à l'ensemble du S. (Gaymre), à une atteinte simultanée du S. et du vague, et Cheadle l'un des premiers, ayant décelé des altérations spino-bulbaires énonça que « lorsque les nerfs sont malades, ils le sont presque toujours par suite d'altérations des racines spinales et même de l'axe gris ».

C'est ainsi qu'on aboutit progressivement à une théorie bulbo-spinale assez large, n'excluant pas la plupart du temps l'intervention des deux nerfs S. et vague, opinion renforcée par certains bons résultats opératoires de Jonesco et Jaboulay et par les résultats expérimentaux de Filhene, Durdufi, Tedeschi et Warburton.

Tandis que Sée, Hammond envisageaient d'une manière assez imprécise une névrose d'origine bulbaire, Ballet précisait que l'association d'atteinte des

nerfs moteurs oculaires, du VII, du XI, de la branche motrice du V au goitre exophtalmique constitue un argument en faveur d'une atteinte bulbaire localisée. De même, Rendu déclare que le point de départ siège dans le bulbe et la partie supérieure de la moelle cervicale. La maladie de Basedow, écrit-il, est caractérisée avant tout par une excitabilité insolite du système nerveux bulbo-spinal et les variétés cliniques sont en rapport avec la prédominance des lésions et de leur siège. Plutôt que d'une lésion organique, qu'une ectasie vasculaire (Cheadle) il semble s'agir d'un trouble fonctionnel comme pour l'hystérie qui lui ressemble tant.

Dieulafoy, Abadie, estiment que la majorité des troubles relève de paralysie bulbo-nucléaire en particulier du X, ce qui engendre tachycardie, dyspnée, diarrhée, paralysie des centres vaso-moteurs d'où les poussées congestives de la face et du cou. Le goitre même et l'exophtalmie, dit Dieulafoy, résultent de la coïncidence de ces deux ordres de troubles : paralysie vaso-motrice et tachycardie. L'auteur ajoute qu'à la névrose bulbaire, peuvent s'ajouter des troubles d'origine médullaire et corticale.

Mais, la plupart des auteurs imaginaient mal une maladie de Basedow secondaire à des troubles si difficiles à mettre en évidence, et la conception plus large de Charcot, névrose sans plus, ralliait encore bien des suffrages à l'aurore de la théorie glandulaire.

Par la suite, l'intervention du système nerveux ne

put jamais être complètement niée, ou du moins la constance d'un certain déséquilibre.

Souques reconnaît une atteinte du S. et du X. mais secondaire : les malades sont tantôt vagotoniques, tantôt sympathicotoniques et réagissent mieux aux médicaments de l'un ou l'autre système. Eppinger et Hess considèrent le type sympathicotonique comme le plus fréquent.

Pour Enriquez et Laffitte, il y a hypersécrétion, soit, mais sous la dépendance d'un trouble primitif fonctionnel des centres bulbaires.

Oswald envisage une phase prébasedowienne d'hypertonie du S. N. V. qui stimule l'hyperthyroïdie et crée le cercle vicieux.

Kessel, Human, Lande et Lieb énoncent une théorie neurogène d'ordre général. Botkine décrit un cas de guérison d'un basedowien après fixation d'un rein flottant ; Hock, par cautérisation du cornet inférieur chez une jeune fille de seize ans.

Dès 1917, Chvostek estime que l'état basedowien ne peut se comprendre que par la combinaison des troubles associés de plusieurs glandes, du S. N. C. sur un terrain constitutionnel spécial.

Tandis que Gley, en 1926, proclamait l'indépendance des glandes endocrines et du système nerveux, Abelous, deux ans plus tard, écrivait : « Il y a lieu de penser que les processus de coordination ne mettant en jeu uniquement que des influences humorales ou des influences nerveuses à l'exclusion l'une de l'autre, constituent une exception. Le plus souvent, les deux

actions nerveuse et humorale agissent de concert, et l'action nerveuse présente la plus grande ressemblance avec l'action du produit endocrinien. » L'une est rapide, impérieuse, passagère ; l'autre une sollicitation plus lente, dont l'effet se manifeste avec un certain retard, mais qui persiste aussi plus longtemps.

En 1930, c'est l'apothéose de la théorie de l'hyperthyroïdie pure ; néanmoins Labbé, Azerad, G. Dreyfus reconnaissent qu'au cours de l'hyperthyroïdie, le déséquilibre nerveux est susceptible de revêtir un maximum d'intensité. On reconnaît les modalités les plus diverses de l'action du S. et du X., mais des obscurités persistent sur le rôle précis des deux systèmes et les raisons qui les font entrer en jeu.

Mais depuis ces dernières années, les progrès réalisés dans la connaissance du S. N. V., de ses corrélations supérieures et endocriniennes, nous permettent d'envisager le problème de l'hyperthyroïdisme sous un jour différent, sous la prédominance des centres longtemps méconnus (1925. Waldorf f. centrogènes de Schittenhelen). Si la piqûre du IV^e ventricule provoque un diabète insipide, si l'irritation de l'hypothalamus engendre une hyperadrénalinémie transitoire (Asher) ne peut-il exister un centre du M. B., un centre exophtalmiant, un centre thyroïd régulateur, centre particulièrement sensible aux modifications humorales, aux troubles du métabolisme de l'iode, comme aux chocs psychiques, aux émotions, centre sensibilisé en outre par une prédisposition

héréditaire, une constitution spéciale prémorbide, comme disent Von Bergmann et son école.

II. — Données anatomiques.

Elles sont le fondement même de notre conception basée sur l'intimité des relations neuro-endocrinien-
nes à la lumière des travaux modernes.

1° Les centres végétatifs médullo-bulbaires.

A) *Pour le sympathique proprement dit* (orthosympathique) ils sont formés d'amas médullaires de cellules plus petites et plus confuses que celles du système cérébro-spinal. Ces amas, localisés à la zone d'union des deux cornes antérieure et postérieure sous la dénomination de tractus intermedio-lateralis, constituent de part et d'autre, trois colonnes distinctes paramédiane, moyenne et externe qui sont en outre interrompues à l'émergence des racines des membres (Déjerine). Certains y rattachent la colonne de Stilling-Clarke à la partie antéro-interne de la corne postérieure.

Les centres thyroïdiens sont localisés de C₅ à C₇ et surtout en C₆ (Pines).

B) *Pour le para-sympathique*, une série de noyaux s'échelonnent dans les pédoncules, la protubérance et le bulbe, noyau pupillaire, lacrymo-nasal, etc., noyau dorsal du X dit de Staderini (sachant que dans la moelle sacrée existent en outre les origines du para-sympathique pelvien).

Pour Müller et Ken-Kuré, il existerait de plus des centres para-sympathiques sur toute la hauteur de la moelle, autrement dit, le système thoraco-lombaire serait mixte sympathique et para-sympathique.

C) *Les fibres centrifuges du sympathique*, quittant les centres précités constituent les fibres pré-ganglionnaires de Langley ; elles sont myélinisées. Après un trajet variable, suivant la localisation du ganglion sympathique auquel le cylindraxe se rend (cervical, latéro-vertébral pour la thyroïde) — mais il existe aussi des ganglions pré-vertébraux qui contribuent entre autre à la formation du plexus thyroïdien et des ganglions lombaires juxta ou intra-viscéraux — le cylindraxe en question forme synapse avec un neurone ganglionnaire dont l'expansion en général amyélinée (fibre de Remak) constitue la fibre post-ganglionnaire de Langley et aboutit aux vaisseaux sanguins et aux cellules hormonogènes de la glande ; c'est ce que Collin appelle innervation effectrice.

D) *Les fibres centrifuges du para-sympathique* aboutissent également à une innervation effectrice analogue.

Ici, les fibres pré-ganglionnaires suivent en grande partie les axones des nerfs craniens et font synapse dans les ganglions annexés à ces nerfs. Les fibres pré-ganglionnaires du X vont directement aux ganglions pré-vertébraux déjà cités où elles se confondent avec les fibres analogues du sympathique.

Il en est pareillement pour le système pelvien. Quant aux fibres thoraco-lombaires, elles sont encore mal connues.

Nous voyons donc que si à l'origine les deux systèmes sympathique et para-sympathique semblent dissociés, à la périphérie les fibres se rejoignent au niveau des ganglions et plexus médians ou pré-viscéraux à partir desquelles il devient impossible de distinguer ce qui est l'un, ce qui est l'autre (Pines, Stöhr).

2° Les centres mésodiencephaliques.

Leur étude vient compléter ce schéma des « proto-neurones végétatifs » classique. Sachant que le cerveau moyen comprend essentiellement :

la région infundibulo-tubérienne,
la post-hypophyse reliée à elle par la tige pituitaire,
les tubercules mamillaires,

ce qui correspond *grosso modo* au plancher et aux parties basses des parois du III^e ventricule, les nombreuses recherches de Roussy et Mosinger, de Lhermitte, de Kyriako, de Muller et Camanes, de Laruelle et de Collin, ont individualisé les noyaux suivants en particulier parmi les 43 qu'on a pu décrire (Mosinger) :

n. paraventriculaire juxta-trigonal,
n. de la bandelette optique, supra-optique de Cajal,

- n. accessoire de la bandelette (Spiegel et Zweig)
- d'une part,
- n. ventral du tuber

et n. magnocellulaire péri-mamillaire d'autre part ; soit autant de centres végétatifs importants composés d'éléments histologiques dissemblables (Laruelle). Ils sont en connexion les uns avec les autres dans un même hémisphère, et en outre avec ceux de l'autre hémisphère par des fibres empruntant le trajet des fibres commissurales de Meynert et Forel. Ces centres assurent la coordination supérieure de tout l'appareil nerveux végétatif et par là même de tout le système endocrine . nous préciserons ultérieurement le processus des relations interglandulaires de la thyroïde avec le S. N. V. En outre, ces centres diencéphaliques sont en relation :

- a) avec les noyaux gris centraux

le n. lenticulaire par les fibres strio-tubériennes et follido-tubériennes,

les couches optiques par les fibres du pédicule inféro-interne du thalamus, du faisceau thalamique de Forel, le faisceau supra-optico-thalamique de Greving.

- b) avec le cortex frontal et temporal

Roussy et Mosinger décrivent le faisceau fronto-tubérien qui transmet les impulsions affectives et autres, expliquant entre autre le mécanisme des réflexes conditionnés de Pavlov. Ils décrivent aussi une voie inverse hypothalamo-thalamo-corticale.

- c) avec l'hypophyse

nous allons le voir dans un instant.

d) enfin M. et T. Cohane décrivent un centre infundibulaire qui réglerait directement la fonction de la glande.

3° Les centres corticaux.

Décrits par Céri et ses collaborateurs, ils sont plus problématiques. Céri envisage ainsi chez les vertébrés évolués, des centres corticaux néo-végétatifs par opposition aux centres paléo-végétatifs précédents. La gravité des troubles entraînés par une lésion de ces centres serait alors parallèle au développement du cortex. D'où l'explication d'une action directe d'un trauma psychique, d'une émotion...

Quoi qu'il en soit, tous ces centres d'où partent à destination des effecteurs endocriniens, dit Collin, des influx dynamogéniques ou inhibiteurs, constituent eux-mêmes des récepteurs pour des influx transmis par les voies de la sensibilité, et nous parlons ici aussi bien des influx résultant d'excitation interne que d'excitation externe. Ces centres d'innervation représentent donc des carrefours où se rencontrent les sensations externes et internes de la vie animale ou de la vie végétative, conscientes ou non, de sorte que tous les événements externes ou internes peuvent avoir et ont une répercussion sur les systèmes endocriniens.

4° Les connexions de l'ante-hypophyse.

Elles concernent à la fois thyroïde et hypothalamus.

Comme la thyroïde, l'ante-hypophyse possède un centre ortho-sympathique et les fibres post-ganglionnaires lui viennent (comme pour l'épiphyse) du ganglion cervical supérieur (R. Collin et L. Hennequin, double retentissement hypophyso-thyroïdien de la gangliectomie bilatérale : Florentin, L. Hennequin et Th. Fontaine).

Par contre, la seconde innervation de la glande est représentée par un seul faisceau de fibres sans relai ganglionnaire, faisceau qu'on peut assimiler aux fibres post-ganglionnaires habituelles en l'absence de fibres pré-ganglionnaires et de ganglion. C'est parler du faisceau de fibres nées :

du n. paraventriculaire, faisceau paraventriculo-hypophysaire de Jacony,

de la bandelette optique, faisceau supra-optico-hypophysaire de Greving du n. ventral du tuber,

faisceau qui gagne les lobes postérieur et intermédiaire par la tige pituitaire.

Outre ce faisceau nerveux, les relations hypothalamo-hypophysaires sont encore accentuées depuis que Grégor, Poppa et Fielding ont mis en évidence l'existence d'un véritable système porte hypophyso-hypothalamique et Roussy, Mosinger, R. Collin ont reconnu et décrit les diverses modalités de la neurocrinie hypophysaire.

5° L'appareil nerveux thyroïdien.

La glande est abordée par un dense réseau vasculaire et sécrétoire sympathique et para sympathique (Astin, Flack, Ossokin, Anderson, Berkeley, Rhinehart Beebe, F. Frank, Hallion).

La majorité des filets sympathiques lui vient non du ganglion cervical inférieur (Wiener) mais essentiellement du ganglion moyen (Brian) et du 2^e nerf cardiaque, accessoirement du ganglion cervical supérieur (Cyon). Fuhr signale des rameaux du IX et du 1^{er} nerf cervical.

Quant aux fibres parasympathiques, elles viennent du laryngé inférieur (Lindeman) du laryngé supérieur, de l'anse du XII (Braenker) et des nerfs pharyngiens.

Mais l'ensemble constitue un plexus inextricable, un véritable réticule qui entoure chaque cellule thyroïdienne (Sunder-Plassmann), sorte de syncytium périphérique (Stöhr) sans rameaux intracellulaires et sans ganglion nerveux dans le parenchyme, donc sans régulation autonome ; telle est également l'opinion de Grisofulli, Trautmann, Gréving, Popow.

6° Les fibres centripètes.

Si les conducteurs reliant la périphérie sensible à l'écorce sont bien connus, les voies des réflexes endocrino-neuraux sont en pleine étude. On distinguera avec R. Collin des voies directes dites idiopathiques, et des voies indirectes dites cénotopes.

La voie ortho-sympathique ne semble pas constituée pour Kolliker, et la majorité des auteurs, contrairement à l'opinion de Dogiel, de fibres sensibles spéciales ; on ne peut calquer une voie centripète sur la voie centrifuge. La voie centripète para sympathique ne semble exister que pour le vague, ses fibres se termineraient dans le bulbe au niveau de la partie sensitive du noyau dorsal du X.

7° Les réflexes réciproques.

Leur étude succède logiquement à la connaissance des centres, des voies efférentes et afférentes.

A) *C'est surtout à propos de l'hypophyse qu'on a bien montré que la sécrétion hormonale semble effectivement subordonnée aux excitations qui, nées au niveau des organes des sens, viennent influencer la glande par l'intermédiaire de l'hypothalamus.*

Collin a montré la double voie directe et indirecte des excitations olfactives. Fee et Parkes le rôle de la copulation chez la lapine, qui à elle seule suffit à provoquer l'excrétion du principe préhypophysaire responsable de l'ovulation. Expériences reprises chez différents animaux par Cannon, Brouha, Heymans qui ont mis en relief l'existence des variations individuelles. Ainsi est-on amené par simple observation clinique à parler de constitution, de vagotomie (Eppinger-Hess) de sympathicotomie (Guillaume) d'amphotonie et de prédominances (Danielopolu).

Ainsi, le S. N. est un facteur du réglage de la

quantité des hormones libérées dans l'unité de temps écrit Collin.

Mais, l'excitation nerveuse ne pourrait-elle influencer en outre sur la nature chimique de l'hormone. Des expériences de Santenaise et Garrelon favorisent cette hypothèse :

l'excitation électrique du X fait sécréter la neurothyryne (sans I) qui augmente l'excitabilité du cortex.

l'excitation chimique du X à l'ésérine provoque une simple diminution de l'excrétion de thyroxine, avec abaissement du M. B.

Il y aurait donc dans la glande deux substances dont la séparation serait liée à l'innervation, ce qui nous rapproche étrangement des nombreux doutes énoncés sur l'unité de la thyroxine. Pourquoi, en somme, faire de la thyroïde une glande simple si différente du foie, de l'hypophyse, et non une glande fabriquant des préhormones dont les activités spécifiques n'apparaissent qu'à un moment voulu par les circonstances physio-pathologiques.

B. — *La notion des réflexes inverses thyro-nerveux* se base sur les données modernes de la transmission clinique de l'influx nerveux.

Ce fut d'abord la mise en évidence d'un intermédiaire clinique entre la terminaison nerveuse et l'organe effecteur (Howell et Duke, Demoor, Zondek et Loewi) intermédiaire qu'on rapprocha des hormones

(Loewi, Cannon, Bacq, Brouha). C'est maintenant la connaissance de la neurocrinie à la suite des travaux de P. Masson, de Berger, de Collin, les recherches de Roussy et Mosinger sur la neurocrinie hypophysaire. Nous estimons que ce processus doit être généralisé aux autres endocrines et nous admettons avec Mansfeld que la thyroxine qu'on retrouve indubitablement dans les centres végétatifs y parvient autant par migration le long des conducteurs que par hémocrinie.

Nous sommes ainsi amenés à modifier notre conception sur le rôle véritable de la thyroïde. Perdant toute prépondérance, toute initiative, cette glande devient la source d'une hormone simple ou multiple qui n'intervient dans le métabolisme général que par sa nécessité au niveau des centres végétatifs, après avoir probablement formé au niveau de l'ant-hypophyse un complexe encore mal défini. Ce complexe, s'incorporant au protoplasme des neurones, en modifie l'équilibre physico-chimique (pH — équilibre ionique) et crée l'excitation. Ainsi s'explique la latence de 36 à 48 heures qui précède l'action de l'hormone administrée, véritable maturation avant que les combustions ne s'intensifient. Et Harrington conclut que « l'hormone thyroïdienne agit probablement plutôt en mettant en marche un mécanisme compliqué, qu'en influençant par voie directe les divers processus de l'organisme ».

8. Le rôle intermédiaire de l'hypophyse.

Vöss, puis Risak optent pour un réflexe direct thyro-hypothalamique, en rapport avec le centre qu'imaginent M. et T. Cahane.

Tout nous fait penser comme Sturm et Schneeberg que la porte d'entrée de l'hypothalamus est l'ant-hypophyse : les connexions nerveuses, les corrélations humorales le rôle de la glande dans le métabolisme de l'iode et la fixation de la thyroxine (tr. de Schittenhelm et Eisler par la micro-méthode de Fellenberg, repris par Sturm).

Ainsi l'ant-hypophyse semble être une étape indispensable qui confère à l'hormone thyroïdienne sa propriété *hypothalamotrope*. Sturm a montré qu'un chien hypophysectomié depuis 7 semaines et injecté de thyroxine, n'en enrichit plus son tuber. Mahaux en 1936, a obtenu la réapparition de l'action dynamique spécifique des protéines chez des insuffisants hépatiques graves à la suite d'injection de thyréostimuline, ce qui fait la preuve de la nécessité de l'hypophyse dans l'excitation par l'hormone thyroïdienne des centres préposés à ce réflexe métabolique. La thyroxinorésistance plus ou moins marquée des insuffisants hypophysaires, leur sensibilité après injection de thyréostimuline est un autre argument.

La thyréostimuline peut même agir isolément sur le cerveau moyen : telle l'exophtalmie que Marine a obtenu par excitation du centre responsable de Karylus et Kreidl.

Certains nient même toute action phérophérique de la thyroostimuline, ainsi, Sunder-Plassmann estime que l'action de l'hormone exige un relai diencéphalique puisque son injection demeure sans effet sur la structure thyroïdienne quand l'hypothalamus a été lésé préalablement. Cette conception de l'étape centrale nécessaire de la sécrétion hypophysaire s'applique également aux autres relations glandulaires de l'hypophyse (ovaire, pancréas) (Ascheim, Zondek, Kylin, Popa, Fielding...) ce qui la justifie.

III. — Données expérimentales.

Rappelons simplement en premier lieu quelques expériences qui établissent l'action sécrétrice des conducteurs sympathiques et parasympathiques à côté de leur action vaso-motrice.

— Celle d'Asher et Flack par stimulation électrique du bout périphérique du nerf laryngé supérieur.

— Celle de Rabe et Wotts qui par stimulation unilatérale du sympathique cervical d'un chien ont vu décroître la teneur en I du lobe homolatéral.

— Celle de Cannon, Binger et Fitz qui ont combiné une stimulation périodique de la thyroïde de plusieurs chats par anastomose phrénique-sympathique cervical droit.

Quant aux centres mésodiencéphaliques, l'ensemble des résultats obtenus par lésion expérimentale concordent parfaitement.

— Par excitation infundibulo-tubérienne, Houssay,

Biassoti, Sammartino ont provoqué des lésions histologiques de la thyroïde chez le crapaud.

— De même M. et T. Cahane chez le rat.

— Gräfe et Grünthal ont montré que la destruction des centres tubériens entraîne chez le chien une diminution du M. B. d'environ 35 %.

Inversement par leur excitation, Lawrence et O. Morgan provoque une élévation qui n'a pas lieu si la thyroïde est préalablement supprimée.

— Charrin et Joristschenko ont décrit également les troubles de la calorification des animaux éthyroïdés, troubles très atténués par l'administration de thyroxine,

— M. et T. Cahane confirment ces données en montrant qu'un lapin exposé au froid réagit par une hyperthyroïdie nette confirmée histologiquement.

Le rôle intermédiaire de l'hypophyse dont nous avons parlé plus haut est encore confirmé par les expériences récentes de Uotila. Cette relation hypophyse-thyroïde est-elle suspendue par sympathectomie cervicale comme le prétendent Aron et Dobrazaniecki ; n'est-elle qu'atténuée selon Pieper ; demeure-t-elle intacte ainsi que le déclare Kraymer ce qui met au premier plan l'hémocrinie et les recherches de Krebs, Eitel et von Euler sur l'action directe de la thyroïdostimuline, ceci se discute encore. Nous croyons avec Okkels que les deux processus s'associent.

De même que chez l'homme certaines affections cérébrales (syphilis, épilepsie) diminuent notablement sa sensibilité à la thyroxine, de même chez

l'animal toute lésion du cerveau moyen (Högler, Falta, Bauer, Jehle). Parallèlement, la thyroxine demeure sans effet sur les animaux à sang froid (Issekutz) ; sans effet sur les chats décapités, les vagues étant conservés, ou après extirpation des splanchniques, des ganglions sympathiques cervicaux, et section des X (von Euderlein, Bohnenkamp).

Toute exclusion artificielle du cerveau moyen conduit aux mêmes résultats, qu'il s'agisse de narcose au luminal ou au véronal ou d'électro-coagulation (Sunder-Plassmann) ; Fenz, Zell, Falta, Högler, ont par la narcose obtenu des chutes importantes du M. B. chez des hyperthyroïdiens, avec abaissement de l'iodémie et diminution des troubles de la glycémie et de la cholestérolémie.

Inversement, les modifications de la sécrétion thyroïdienne retentissent électivement sur le cerveau moyen : en l'absence de la glande, il ne fixe pas l'iode de la même façon et son métabolisme général en est profondément troublé. On comprend ainsi que l'injection rachidienne de thyroxine ait une action environ 200 fois plus forte que par voie intraveineuse (Schimazono) et qu'à l'autopsie de basedowien on trouve une nette augmentation de la teneur en I des centres (Grafe et Grünthal).

IV. — Données cliniques.

Des arguments centraux se retrouvent aussi dans la pathologie humaine.

Le tremblement de la maladie de Basedow, les troubles de dissociation oculaire ont été comparés à ceux de l'encéphalite (Sainton, Simonnet) à ceux obtenus chez l'animal par lésion infundibulaire (Rouquer).

L'exophtalmie a été comparée par Decker à la fixité du regard parkinsonnien. J. Besançon, Kohler, Mme Schiff-Wertheimer insistent sur la complexité de ce symptôme et sa genèse centrale possible.

Marinesco, Syllaba, Lafora, Goldstein, Risak, Vuilleuve, Burge ont produit des observations typiques d'hyperthyroïdie post-encéphalique.

Holzer et Klein citent le cas d'un garçon de 19 ans qui à la suite d'une encéphalite fit presque simultanément un Parkinson et un myxœdème.

Roch signale que le traitement habituel est alors inopérant, ce qui se conçoit facilement puisque la lésion n'est pas thyroïdienne.

Brissaud, Laruelle, Oppenheim, Delbek et Van Bogaert, Sterling, Marine ont observé des hyperthyroïdiens à la suite de sclérose en plaques, de syringomyélie, de myasthénie bulbaire, Krotosky après un syndrome strié.

L'intoxication a aussi été souvent invoquée : au CO (Raab) au Pb (Vigliani et Vanotti) au Hg (Holstein et Baader) ; intoxication endogène (Bauer, Josefson, Eppinger, Inglessis et Lafora, Schulze...).

Geyer parle des formes post-traumatiques parallèlement à des signes de commotion cérébrale.

On a d'ailleurs pu observer au cours des hyperthy-

roïdiées les plus franches, des symptômes en rapport avec une atteinte des noyaux gris centraux (Riese) des noyaux moteurs oculaires (Parhon, Kreindler, Schachter) qu'on peut interpréter comme des lésions de voisinage des centres intéressés. C'est ainsi qu'une tumeur hypophysaire provoquant une certaine altération de compression au niveau du plancher du III^e ventricule (confirmation nécropsique) s'est vue secondairement donner naissance à un myxœdème typique (Hoff et Wermer-Franck) et à des signes parkinsoniens (Risak). Nobécourt et Lévée citent des troubles analogues de retentissement thyroïdien après trépanation décompressive chez un enfant de 12 ans pour une tumeur cérébrale. Risak a vu régresser par traitement anti-syphilitique un syndrome de Basedow en même temps que des altérations d'endartérite spécifique qui dans d'autres cas ont amené la mort par des lésions importantes du plancher du III^e ventricule.

Vöss cite une hémiplégie améliorée par la thyroïdectomie.

Roch en arrive à se demander si la participation thyroïdienne est bien toujours nécessaire à la production du syndrome de Basedow. C'est poser sous une autre forme, le problème du para-basedow à thyroïde indemne.

Lesquelles sont touchées au cours de ces atteintes, centrales quelles autres ne le sont pas, quels sujets deviennent basedowiens, quels autres ne le deviennent pas, question bien délicate à trancher en l'absence de

test décisif; c'est probablement là qu'il faut faire intervenir d'une part la sensibilisation de la glande par une atteinte antérieure, d'autre part la notion fondamentale de l'hérédité et de la prédisposition.

V. — **Psychisme, hérédité, prédisposition.**

Le basedowien est un instable, doué d'hyperactivité dans tous les domaines mais d'une hyperactivité dérégulée dont il peut se rendre parfaitement compte sans pouvoir néanmoins se contenir. Un geste ébauché devrait être accompli, la phrase d'un interlocuteur comprise et interprétée avant même qu'achevée. Une préoccupation en classe une autre, croc en jambe perpétuel de l'idée nouvelle à l'idée présente, comme dit Sainton.

Les troubles du caractère, les emportements spontanés rendent les sujets difficiles à supporter mais on peut observer aussi de véritables états neurasthéniques, des dépressions en tous points semblables à ceux de l'hypothyroïdie, et aussi des formes alternantes (Lévi de Rothschild, Sainton, Didier, Hesse).

Que l'élément nerveux domine le tableau clinique et l'on comprend pourquoi Charcot et Trousseau ont pu rapprocher l'hyperthyroïdie de l'hystérie, de l'épilyisie. Les formes les plus fréquemment isolées sont : l'excitation maniaque, la dépression mélancolique, les syndromes psychasténiques, les hallucinations (Packard).

En France, puis en Amérique, s'est affirmé une ten-

dance à considérer l'hyperthyroïdisme comme susceptible de créer la psychose.

C'est parler de Philips qui retient 24 « cous larges » sur 200 cas de folie ; de Stavers qui étiquette des « encéphalopathies thyro-toxiques », de Cossa et Sassi ; Laignel-Lavastine, de Courcy, Jackson ont proclamé les bons résultats de la thérapeutique thyroïdienne.

En réalité, sur 7.422 cas, Karnosch et Williams n'ont trouvé que 31 hyperthyroïdiens, soit moins de $1/2$ %. La statistique de l'Horten Mental Hospital d'Epsom que cite Cecil Joll montre même une prédominance de psychoses dans le goitre ordinaire ! Et il ne faut pas oublier non plus l'existence des psychoses post-opératoires.

Avec Notkine, Kaiser, Crile, Jonhson, Cecil Joll, Grotti, Sainton, nous estimons :

- qu'il n'existe pas de psychose d'hyperthyroïdie, de psychose d'hypothyroïdie,
- qu'il n'existe pas de rapport de cause à effet entre le trouble thyroïdien et les psychoses observées.

En un mot, il s'agit de la coexistence des troubles qui relèvent en fait de la même origine que l'atteinte thyroïdienne, sachant qu'une prédisposition nerveuse joue un rôle beaucoup plus important dans leur genèse. Sainton cite notamment plusieurs observations tout à fait caractéristiques de malades qui ont fait des accidents psychiques mortels post-opératoires chez lesquels chaque fois des antécédents nets personnels et familiaux ont pu être relevés.



Charcot déclarait dans ses leçons du mardi : « La maladie de Basedow est un membre de la grande famille neuropathologique, c'est-à-dire que l'hérédité y joue un rôle important ; quelquefois, il s'agit de l'hérédité homologue et la maladie de Basedow est parfois la maladie d'une génération, mais le plus souvent, c'est l'hérédité de transformation qui est en jeu ». Après Apert, Féré, Rendu, Dejerine écrit dans sa thèse d'agrégation : « Parmi les névroses, la maladie de Basedow est assurément une de celles dont l'hérédité ne peut plus être contestée ».

Savage, Cheadle, Renault, Landouzy, Thyssen, Kronthal, Chvostek, Grouer, Elsner... ont cité des cas d'hérédité homologue. Oesterreicher parle d'une hystérique qui a donnée le jour à 8 basedowiens sur 10 enfants ; une de ses filles a trois filles basedowiennes, la quatrième hystérique.

Cantilena cite une autre hystérique qui donne deux basedowiens dont une fille donne elle-même 2 basedowiennes sur 3 enfants. Prissman a vu 12 hyperthyroïdiens en 4 générations, Crotti, 3 sœurs basedowiennes d'une même mère. En 1935, Dragenesco, Buttu et Axental ont décrit les thyroépathies familiales avec mélange d'hyper et d'hypothyroïdie.

Mais comme le note Chapu, c'est certainement l'hérédité de transformation la plus fréquemment en jeu, celle sur laquelle insistaient les classiques. C'est un interrogatoire minutieux qui révèle les tares fami-

liales les plus diverses (hystérie, épilepsie, convulsions, absences, chorée, neurasthénie...) ; et c'est seulement, ainsi qu'écrivait Schachter sur un fondement de troubles constitutionnels que se crée le lit du Basedow, qui nous apparaît comme l'aboutissant complexe de cette constitution.

*
* *
*

Cette constitution prémorbide est une notion importante à laquelle Chvotek, Drysdale, Von Bergmann, Bauer, Bram, Wathrim, Smipson, Moschcowitz, Danielopolu... ont apporté des contributions de valeur. C'est cette constitution thyroïdique de Bergmann et de Bauer, Graves's constitution des Américains, qui forme un des piliers de basedowisme, conditionnant en outre un tonus neuro-végétatif élevé optimum, l'autre pilier de l'hyperthyroïdie sur lequel insiste Danielopolu.

Une excitation plus facile sur un terrain plus excitable et prédisposé, engendre une stimulation thyroïdienne proche du déséquilibre, et c'est le pré-basedow qu'un rien va préciser. Il importe donc de reconnaître l'existence d'un état pré-morbide chez un sujet apparemment sain encore. S'il existe une prédisposition, un jour ou l'autre l'hyperthyroïdie apparaîtra ; en son absence, ces sujets demeureront des nerveux à réaction psychomotrice violente, à affectivité exagérée. Peut-on parler de para-basedow ? non, il s'agit plutôt d'une instance de Basedow dont on ignore l'issue.

*
* *

On conçoit donc que sur un terrain semblable toute vive perturbation psychique puisse objectiver un déséquilibre latent et déclancher le syndrome hyperthyroïdien, si l'on veut bien se rappeler le rôle prépondérant des centres diencephaliques dans l'extériorisation des émotions (Cannon, Britton, Karplus, Kreidl); c'est ainsi que pour Haskowec, la corticalité ne serait plus qu'un fichier passif sous la direction du paléencéphale; il conserverait en outre un rôle modérateur (moindre réaction au choc pressenti).

Bram, sur 5.000 cas, trouve un facteur émotif dans 90 %. Par contre Geyer est beaucoup plus éclectique. En tous cas, de tout temps de multiples observations de cet ordre ont été signalées (Trousseau, Dieulafoy, Chvostek, Eppinger, Klose, Bergmann, Kraus, Morawitz, Zondek, Maranon, Danielopolu, Mahaux...) c'est le cas du jeune enfant de Sohling bouleversé par la joie d'une récompense, de la femme de Sauerbrück qui voit son fils se jeter dans le vide, de la jeune fille de Balldent qui s'est coupée profondément; c'est le cas des formes de la guerre 1914-1918 cités par Merklen, Babonneix et Sergent, et en Amérique par Smith, Barr, Wilson, White, Brook... Au total, le traumatisme psychique est un facteur à prendre en considération dans la genèse de certaines hyperthyroïdies si les sujets en question y sont prédisposés et leurs centres végétatifs particulièrement sensibles aux sollicitations extérieures.

VI. — Mécanisme périphérique de l'hyperthyroïdie.

Ayant établi le rôle fondamental des centres végétatifs et de l'étape hypophysaire dans la régulation thyroïdienne, nous ne pouvons conclure sans recherche au préalable si l'on doit nier ou non toute intervention périphérique de l'hormone thyroïdienne.

A) *L'action périphérique.* — Pour Mansfeld, cette action serait double, directe et indirecte par l'intermédiaire d'un stade diencephalique préalable.

L'action directe de la thyroxine sur les tissus est basée sur plusieurs faits :

— d'abord la conservation du pouvoir hormonal d'un transplant thyroïdien, argument fondamental de l'hémocrinie (exp. de Mansley et Marine — de Marine et Rosen) — Marine ajoute que la capacité fonctionnelle de la glande incluse en paraffine n'est pas troublée. Mais, dit Collin, la suppression des connexions essentielles ne supprime pas l'innervation intrinsèque ou parenchymateuse par l'intermédiaire desquels l'H peut encore agir.

— ensuite sur les résultats obtenus par l'action d'extraits ou de thyroxine sur les cultures de tissus. De même qu'*in vivo* s'observe une augmentation des oxydo-réductions dans tous les organes muscle (Dye, Mac Eachern, Hicks) foie (Meyer, Mac Tiernam, Aub, Reiss...) poumon (Robles) rein (Robles, Ebina, Reiss, Hochwald, Druckrey), de même *in vitro* (Tsukamoto,

Asher, Foster, K. Dressel, Carrel et Lindberg, Mansfeld), un processus semblable a pu être noté grâce à l'appareil de Warburg. La nature intime de ce processus demeure encore complexe et obscure : on ignore si la stimulation hormonale porte directement sur l'O² libéré de son transporteur (cytochrome) lors de la réaction $1/2 \text{ O}_2 + \text{H}^2$ ou si comme le suppose Mansfeld l'augmentation de la combustion est secondaire à une altération du métabolisme des protéines, ce qui concernerait au moins autant les transporteurs d'H² (glutathion : Hopkins, co-enzyme de Warburg, acide oxalacétique et fumarique : Szent-Györgyi, 6,7 diméthyl-9-iso alloxazine : Kuhn et Weigand, ac. ascorbique : Szent-Györgyi).

Quoiqu'il en soit, on peut conclure prudemment à l'heure actuelle, que l'hormone thyroïdienne possède une action mixte plasmotrope et neurotrope (anhilée *in vitro*) ou bien qu'il s'agit d'une hormone multiple spécifiquement neurotrope ou plasmotrope suivant sa stimulation (Champy, Dreyfus, Verne).

L'action indirecte de l'h. thyroïdienne consisterait pour Mansfeld en une première étape thyro hyperphysio-diencéphalique, suivie d'une migration le long des conducteurs végétatifs, comme celle des toxines diphtériques, tétaniques, vers la périphérie. Ainsi, un nerf sciatique isolé, immergé dans une solution aqueuse additionnée de thyroxine, engendre au bout de 24 h. une augmentation des combustions dans les muscles innervés. L'auteur met à profit ce mécanisme pour expliquer les 12 à 24 h. de latence qui s'écoulent

entre l'administration de thyroxine et la constatation de ses effets.

Bauer estime que le seuil de l'action hormonale diffère avec les divers tissus, et que de cette « dysharmonie » naîtrait la grande variété clinique.

B) La théorie périphérique. — C'est ainsi qu'H. Zondek après Groscurth a fondé sa conception en inversant en quelque sorte les hypothèses habituelles.

Il défiait une « unité dominante » c'est-à-dire les tissus périphériques dont l'équilibre ionique péricellulaire dépend essentiellement du système nerveux végétatif (S. G. Zondek, Dale...); le but physiologique de l'hormone thyroïdienne est de pallier aux petits déséquilibres passagers. Mais une modification plus profonde de ce déséquilibre entraîne aussitôt l'hyper-sécrétion nécessaire à contrebalancer une mauvaise utilisation de l'O² un trouble de la production de H².

Sans vouloir pénétrer plus avant dans cette théorie, nous voulons simplement faire ressortir de ce court exposé, que là encore les auteurs ont tendance à reléguer l'hyperthyroïdie au second plan tandis que le rôle du S. N. végétatif prend chaque jour plus d'importance. Reconnaître l'action des conducteurs à leur terminaison périphérique, sur l'équilibre ionique donc les bases de la vie cellulaire, action simultanée sympathique et parasympathique, action amphotrope c'est reconnaître le rôle prédominant des centres végétatifs; « en définitive, comme écrivait déjà J.-M. Albahary en 1911, c'est toujours l'excitation des

centres nerveux qui est à l'origine d'une activité cytoplasmique, laquelle est le point de départ d'une réaction nucléaire, et par conséquent d'un acte nutritif ».

CONCLUSIONS

I. — Qu'il s'agisse de la maladie de Basedow en apparence cryptogénétique ou du goitre basedowifié, n'importe ; l'hyperthyroïdie est un ; la modification glandulaire préalable ne peut servir de base à une différenciation.

II. — Il est impossible de certifier qu'il s'agisse d'une hypersécrétion pure. Tout porte à croire au contraire que l'hormone thyroïdienne excrétée en excès est en outre qualitativement modifiée. Son unité même est de plus en plus contestée.

III. — Les arguments cliniques invoqués pour isoler un système parabasedowien purement végétatif de l'hyperthyroïdie sont insuffisants.

IV. — D'autant que les deux tableaux pathologiques sont en fait sous la dépendance des centres végétatifs mésodiencephaliques qui règlent et la sécrétion thyroïdienne, et le tonus végétatif.

V. — Ces corrélations hypothalamo-thyroïdiennes s'effectuent par l'intermédiaire de l'ante-hypophyse.

VI. — Réciproquement et par les mêmes voies, l'hormone thyroïdienne agit sur les centres précités, d'où la création d'un cercle vicieux thyro-végétatif.

VII. — L'hérédité, la constitution pré-morbide, la prédisposition sont les fondements nécessaires à l'édifice de l'hyperthyroïdie. Ils créent un état d'excitation permanente des centres sous-corticaux pathologiquement libérés de l'influence freinatrice normale du cortex, entraînant une excitation chronique de la thyroïde.

VIII. — L'action de ces centres peut se manifester aussi à la périphérie par l'intermédiaire des conducteurs végétatifs. La périphérie réagit sur la thyroïde et la thyroïde sur la périphérie par un processus plus probablement nerveux qu'humoral.

IX. — C'est également du fait de leurs interrelations centrales qu'on peut interpréter le rôle variable des diverses autres glandes dans les différentes phases de cette dysrégulation neuro-endocrinienne.

X. — L'hyperthyroïdie n'est donc qu'un élément dans le vaste cadre du dysfonctionnement endocrino-végétatif d'origine supérieure, qui peut dans certains cas seulement du fait d'une sensibilité locale spéciale, donner le tableau clinique, et s'améliorer ainsi que l'ensemble du syndrome par un traitement local.

XI. — Du point de vue thérapeutique, le traitement

thyroïdien n'est qu'un côté de la question ; le traitement de l'hypertonie nerveuse, le calme, le repos physique et psychique sont fondamentaux ; enfin le bon fonctionnement de l'ensemble du système nutritif, un régime équilibré en substances maximales et minimales sont également nécessaires, un dysfonctionnement hormonal, une avitaminose, une intoxication étant autant de causes favorisantes de l'hypertyroïdie.

Vu : Le Président de la thèse,
M. TAPIE.

de la Faculté mixte de Médecine
et de Pharmacie de Toulouse.

Vu : Le Doyen,
M. GORSE.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Université de Toulouse :
M. DELTEIL.

BIBLIOGRAPHIE

- Abelin.* — Wiener Klin. Woch., 25 septembre 1936.
- Albahary (J. M.).* — Le mécanisme nerveux dans le processus nutritif, 1911.
- Antognetti et Geriola.* — Endocr. et patol. cort., juillet 1935.
- Apert.* — La maladie de Basedow, Traité de Roger Widal, t, VIII.
- Aron (M.).* — C. R. S. B., 1930, t, CIII, CIV, CVI.
— Strasbourg-Médical, 1932, n° 27.
- Asher.* — L'état actuel de la physiologie du corps thyroïde. Gaz. méd. de France. 1933.
- Azerad.* — Article de l'Encyclopédie méd. chir., t. XI.
- Balldent.* — Le Basedow émotif, Gaz. de Picardie, avril 1932.
- Bastenié.* — Histo-physiologie de la thyroïde. Rev. fr. d'endocr., 1936.
- Bauer (J.).* — Recherches nouvelles sur l'hyperthyroïdie. P. M., 5 février 1936.
- Bergmann (G.).* — Fonctionnelle pathologie, 1936.
- Besançon (J.).* — L'exophtalmie basedowienne. Brux. méd., 8 septembre 1935.
- Besançon (J.), Kohler, Schiff-Wertheimer (Mme).* — Etude clinique et pathogénique des exophtalmies du type basedowien. Journ. méd., fév., 1934.
- Blum.* — Etude expérimentale de l'hyperthyroïdie. Schweiz. Med. Woch., 23 juillet 1938.

- Bram (Z.)*. — International Clinics, vol. IV, 1937.
- Cahane (M. T.)*. — Revue franç. d'endocr. 1936.
- Sur l'existence des centres infundibulaires réglant la fonction thyroïdienne. Acta Med. Scand., 1938, XCIV, 111.
- Carnot, Benard*. — Pr. Méd., 1932, 276.
- Castillo et Menbrives*. — Aspects de la pathogénie de l'hyperthyroïdisme. La Semana Medica, 22 juin 1939.
- Ceni (C.)*. — Schweizerarch. für neurol. und. psych., XXXVI, 1936.
- Chapu (A.)*. — Basedow et hérédité. Thèse de Paris, 1909-1910.
- Cohen (I.)*. — La maladie de Basedow, affection du S. N. V. Ann. de Méd., déc. 1937, t. II.
- Collin (R.)*. — Les hormones. Paris, 1938.
- Colella*. — Revue de neurologie, octobre 1931.
- Cordier et Enselme*. — Troubles des oxydations en pathologie médicale. Biol. Méd., mars-avril 1940.
- Cossa et Sassi*. — Formes psychiques de la maladie de Basedow. Pr. méd., 30 mars 1938.
- Crile (C. W.)*. — Remarques sur la cause et le traitement de l'hyperthyroïdie. Bruxelles Médical, juillet 1929.
- Crotti (A.)*. — Thyroïde et thymus, Philadelphie, 1938.
- Crouzon et Horowitz*. — Maladie de Basedow familiale. Soc. Neur., janv. 1929.
- Danielopolu*. — Le mécanisme neuro-hormonal des thyroïdies. Journ. méd. intern. Paris, 1937.
- Thyroïdites endémiques et sporadiques, 1937.
- Annales de Médecine, XXX, 1931.
- Dautrebande*. — Physiopathologie de la thyroïde, 1931.
- Decker (P.)*. — Les états basedowiens. Rev. Méd. Suisse romande, 25 mai 1939.

- De Moor (P.)*. — Les hyperthyroïdies. Le Scalpel, 23 mars 1935.
- Dieulafoy*. — Manuel de pathologie interne t. I, 1898.
- Dreyfus (G.)*. — L'hyperthyroïdisme. Thèse de Paris, 1930.
- Drouet*. — Le rôle de l'hypophyse dans l'hyperthyroïdisme et le syndrome parathyroïdien. Rev. fr. endocr., 1934.
- Elmer (A. W.)*. — Paris-Médical, 12 décembre 1936.
- Elmer (A. W.), Richlik et Scheps*. — C. R. S. B., 1934, CXVII.
- Enselme (M. et Mme)*. — Soc. Méd. Lyon, 7 mars 1935.
- Escalier et Salles*. — J. Méd. Paris Intern., 1937.
- Falta*. — Pathogénie de la m. de Basedow. Wien. Klin. Woch., 1^{er} oct. 1937.
- Falta, Högl, Bauer, Jehle*. — Wien. Klin. Woch., 1929.
- Fellinger*. — Considérations sur la pathogénie de la m. de Basedow. Wien. Klin. Woch., 30 avril 1937.
- Fenz et Uiberak*. — Action de l'anesthésie du cerveau moyen sur l'iodémie du Basedow. Wien. Arch. f. inn. Med., t. XXX, 1937.
- Feyel et Varangot*. — Recherches cytologiques sur la thyroïde. Ann. d'An. path., fév. 1938.
- Rev. fr. endocr., 1937.
- Fiessinger (N.)*. — Journ. med. fr., déc. 1936.
- Fontaine (Th.)*. — Thèse de Nancy, 1939.
- Foss, Hunt, Millan*. — Journ. Am. Med. Assoc., 16 août 1939.
- Gold et Orator*. — Virch. Arch., 1924.
- Gonand (Mlle)*. — Thèse de Nancy, 1935-1936.
- Gumzbourg*. — Rev. fr. endocr., 1938.
- Gutman (J.)*. — De la localisation diencephalo-mésencéphalique des signes oculaires de la maladie de B. Thèse de Montpellier, 1936.

Harington (C. R.). — The thyroid gland. London, 1933.

Harvier et Bariéty. — In traité de Sargent, 1921, t. IX.

Hellwig. — Goitre et hyperthyroïdie. Arch. of path., déc. 1939.

Hirsch (O.). — Dtsch. Arch. f. Klin. Med., 171, 44, 1931.

Hirsch (O.) Hohn, Schürmeyer. — Problème de la m. de B. Dtsch. Arch. f. Klin. Med., 1930-1931.

Huguenin. — Journ. med. intern. Paris, 1937.

Issekutz, père et fils. — Lieu d'action de la thyroxine. Klin. Woch., 1934, 106.

Kreindler. — Basedow émotif, traumatique ? Lyon Méd., 4936.

Labbé, Villaret, Besançon (J.), Soulié. — Pathogénie des exophtalmies du type basedowien. Soc. méd. des Hôp., déc. 1939.

Laffitte. — Traité de Enriquez, t. II, 1909.

Lançon. — Thèse de Bordeaux, 1936-1937.

Langdon Brown. — The endocrines, 1937.

Laubry et Brosse (Th.). — Interférence de l'activité corticale et du syst. végét. neuro-vasculaire. Presse Méd., 19 oct. 1935.

Levi (L.). — Nouvelles études d'endocrinologie, 1933.

Loeb et Basset. — Proc. Soc. exp. biol. med., 1929, 880.

Lucien, Parisot, Richard. — La thyroïde, 1925.

Mac Carrisson. — Etiologie du goitre. Pr. med., 18 oct. 1933.

Mahaux (J.). — Rev. fr. endocr., 1937.

— Le Scalpel, 25 février 1939.

Mansfeld. — Mode et lieu d'action de la thyroxine. Klin. Woch., 1935.

Marine et Lenhardt. — Journ. exp. med., 1910. J. A. M. A., 1935.

- Maranon.* — P. M., 14 oct. 1933.
- Maurer.* — Teneur en I. de l'organisme animal normal. Bioch. Z., 1930, 217.
- Milowitzer, Nissen et Stanoyewitch.* — C. R. S. B., 1934.
- Mosinger.* — Encyclopédie méd. chir., t. XI.
- Papazolu.* — C. R. S. B., 1911, t. III.
- Parhon, Kreindler, Schachter.* — Ophthalmoplégie au cours de la m. de B. Paris méd., 1936.
- Pick.* — Les rapports entre la thyroïde et le S. N. V. Dstch. Med. Wosch., 1931.
- Purves-Stewart.* — Dy. des m. nerveuses. Londres, 1938.
- Rendu.* — Dict. de De Chambres. 1883.
- Rienhoff.* — Arch. of Surgery, 1926.
- Riese.* — Encéphalopathia physiotoxica. Klin. Wgehr., 1928.
- Risak.* — Remarques sur la pathogénie de la m. de B. W. klin. W., sept. 1937.
- Rivoire.* — Acquisitions de l'endocr., 1937.
- Roch.* — Syndr. based. d'origine encéphalitique. P. M., 7 août 1937.
- Rouquer.* — L'origine cérébrale du tremblement des B. Soc. méd. de Nancy, oct. 1934.
- Roussy.* — Encyclop., t. XI.
- Roussy et Mosinger.* — C. R. S. B., 1934, t. I.
— P. M., 1937, 23.
- Sainton.* — Les psychoses des thyroïdiens. Sem. des hôp. de P., 1^{er} déc. 1937.
- Sainton, Simonnet et Brouha.* — Endocrino, 1937.
- Scherechevski.* — R. F. E., 1938.
- Schachter.* — Considérations sur la constitution thyroïdien. R. F. E., 1939.
— La constitution thy. familiale. R. F. E., 1935.

Sidney (C.), Werner. — Endocrinology, mars 1938.

Soulié. — S. H. P., 1^{er} déc. 1937.

Souques. — Traité de Roger-Widal, t. VIII.

Sturm (A.). — Zentralblatt für Innere medicin., n° 44, 1934.

Sunder-Plasmann. — La régul. nerveuse de la thyroïde chez l'homme et ses troubles dans la m. de B. W. K. W., 364, 1934.

Tinel. — Précis clinique d'endocrino, 1933.

Uotila. — Rôle du Σ cerv. dans la régul. de la thyroïde et de la fonction thyroïdienne endocrinologique, juillet 1939.

Valléry-Radot (P.). — Thèse de Paris, 1921.

Voss. — Klin. Woch., 881, 1935. Rapports entre thyroïde et S. N. C.

Waldorf. — Particip. des centres diencéph. à la pathogénèse de la m. de B. Rev. de l'assoc. méd. Argent., 1925, 1525.

Wegelin. — L'hypophyse de la m. de B. Ann. d'An. path., juillet 1938.

Winiwarter. — C. R. S. B., 1935.

Zaffre Heinz. — L'hémérolopie s. de thyrotoxicose, 1939.

Zondek (H.). — Les affections des glandes endocr. et leur traitement, 1938.

Zunz et La Barre. — Arch. intern. physiol., 1932.

P. M. = Pr. Méd.

J. M. P. I. = Journ. Méd. Paris Int.

C. R. S. B. = Compte rend. Soc. Biol.

R. F. E. = Rev. fr. endocr.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
CHAPITRE I. — Historique.....	10
CHAPITRE II. — Généralités.....	21
CHAPITRE III. — Théorie nerveuse.....	31
Introduction.....	31
Données anatomiques.....	36
Données expérimentales.....	47
Données cliniques.....	49
Psychisme, hérédité, prédisposition.....	52
Mécanisme périphérique de l'hyperthyroïdie.....	57
CONCLUSIONS.....	61
BIBLIOGRAPHIE.....	64
